



<b>(51) 国際特許分類7</b> A61K 7/48, 7/031, 35/78, A61P 17/00, 17/16, 43/00	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b>  WO00/51562  <b>(43) 国際公開日</b>  2000年9月8日(08.09.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP00/01260  <b>(22) 国際出願日</b> 2000年3月3日(03.03.00)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平11/54949                      1999年3月3日(03.03.99)                      JP 特願平11/320747                      1999年11月11日(11.11.99)                      JP 特願2000/5704                      2000年1月6日(06.01.00)                      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 株式会社 資生堂(SHISEIDO COMPANY, LTD.)(JP/JP) 〒104-8010 東京都中央区銀座七丁目5番5号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 猪股慎二(INOMATA, Shinji)(JP/JP) 鈴木裕美子(SUZUKI, Yumiko)(JP/JP) 海塩健一(UMISHIO, Kenichi)(JP/JP) 岡崎具視(OKAZAKI, Tomomi)(JP/JP) 大田正弘(OTA, Masahiro)(JP/JP) 〒223-8553 神奈川県横浜市港北区新羽町1050 株式会社 資生堂 第一リサーチセンター内 Kanagawa, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> CN, KR, US, 欧州特許 (DE, FR, GB, IT)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title:    MATRIX METALLOPROTEASE INHIBITOR AND UTILIZATION THEREOF</b>		
<b>(54) 発明の名称</b> マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤およびその使用		
<b>(57) Abstract</b>		
Utilization in cosmetics or dermatological preparations of a substance which is a crude drug-origin extract or a component thereof and has the activity of inhibiting human skin-origin matrix metalloprotease (MMP). By inhibiting the MMP activity in human skin, the skin can be protected from aging.		

薬用植物由来の抽出物またはその成分であって、ヒト皮膚由来のマリ  
トックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性を阻害する作用を有する物  
質の化粧品または皮膚科学的製剤での使用を開示する。ヒト皮膚におけ  
るMMP活性を阻害することにより、皮膚の老化が防止できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		

## 明 細 書

## マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤およびその使用

技術分野

- 本発明は、化粧および皮膚科学の技術分野に関し、より具体的には、
- 5 ヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分の化粧および皮膚科学分野での使用に関する。

背景技術

- ヒトの皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層に大別され、表皮と真皮は
- 10 基底膜を介して接している。基底膜では、基底細胞が耐えず分裂を繰り返し、この分裂した基底細胞が順次上方に押し上げられ、表皮の最上層にある角質層を形成している。角質層は美容上の肌の性質とも関わりが極めて深いことから、基底膜の生理学または形態学的な性質が肌に与える影響もまた大きい。基底膜は細胞外マトリックスの一種とされ、タイ
- 15 プIVコラーゲン、プロテオグリカン、ラミニン、フィブロネクチン等を含む。また、真皮は結合組織からなり、細胞外空間はおもに、細胞外マトリックス（extracellular matrix）と呼ばれる巨大分子の網目構造によって満たされている。細胞外マトリックス（ECM）は、繊維性タンパク質（コラーゲン、エラスチン等）や、細胞接着性タンパク質（グリ
- 20 コサミノグリカン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、ラミニン等）からなり、こうした構造により、真皮細胞外マトリックスの生理学的または形態学的な性質が皮膚の弾力、張りなどに大きく影響を及ぼすものとみなされている。

他方、皮膚の老化に伴う変化、すなわち、しわもしくはくすみの発生、

きめの消失、弾力性の低下等に紫外線が大きく関与していることが知られている。これらの変化をミクロ的にみれば、真皮でのコラーゲン、エラスチン等の細胞外マトリックス成分の減少・変性、さらには基底膜損傷や表皮肥厚が起こっているとみなされている。

- 5 従来、上記のような皮膚の老化に伴う変化を考慮し、コラーゲン繊維が大量に損失した皮膚をもつ被験体に細胞賦活化もしくは皮膚の働きの活性化が認められるという $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の使用（特開昭63-166837号または米国特許第5,422,370号）、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸とシナノキ科（Tiliaceae）植物の抽出物の組み合わせ使用（特開平9-301880号）、レンゲソウ（マメ科、Astragalus sinicus L.）抽出物の使用（特公平4-66843号）、紫外線B照射により作成した不均一な肌モデルの改善のためにショウガ科のウコン（Curcuma longa L.）抽出物の使用（特開平10-17459号）、さらに、積極的にインターフェロン誘発物質（例、ウコン、その
- 10 他、植物抽出物）の持つ生物活性、例えばヒアルロン酸産生促進作用による真皮マトリックス成分の増加、コラゲナーゼ産生促進等の作用の利用（特開平7-309713号）等によるスキンケアが提案されている。

- 15 これらの刊行物によれば、記載された有効成分は、いずれも主として皮膚の賦活性化、特に、損傷を受けた皮膚でのスキンケア効果が認められることが示唆されている。
- 20

ところで、近年、上皮または表皮についての研究が進み、上記皮膚の変化やがん細胞の浸潤・転移形成にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）類が関与することが示唆されている。より具体的には、MMPsは、その構造および機能の面から、通常、コラゲナーゼ群、ゼラチナー

ゼ群、ストロメライシン群、およびその他（マトリライシン等）に分類されている。コラゲナーゼ群には、MMP-1（間質コラゲナーゼ）、MMP-8、MMP-13等が含まれる。就中、MMP-1は、真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプI、IIIコラーゲンを分解する酵素として知られている。MMP-8、MMP-13もタイプIコラーゲン等の分解作用を有する。ゼラチナーゼ群には、MMP-2、MMP-9等が含まれる。これらMMP-2、9は、基底膜成分であるタイプIVコラーゲンやラミニン、真皮マトリックス成分のエラスチン等を分解する酵素として知られている。ストロメライシン群には、MMP-3、MMP-10等が含まれる。これらMMP-3、10は、基底膜成分であるプロテオグリカンや、タイプIVコラーゲン、ラミニン、その他フィブロネクチン等を分解する酵素として知られている。

これら各酵素は、例えば、その発現が紫外線の照射により大きく増加し、紫外線による細胞外マトリックスを分解し、変性させる原因の1つとなり、皮膚のしわの形成等の大きな要因の1つであると考えられている（Gary J. Fisher et al., "Nature", 379(25), 335(1996); Gary J. Fisher et al., "The New England Journal of Medicine", 337(20), 1419(1997)）。他方、各種MMPsによる細胞外マトリックスの破壊に関しては、内在性のメタロプロテアーゼ組織インヒビター（tissue inhibitor of metalloprotease:TIMP）類による調節機構の存在が示唆されている。

例えば、かような生体がもつ調節機構は皮膚の老化に関しても存在するものと考えられるが、外来の物質で皮膚における上記MMPsの活性を有効に阻害することができれば、皮膚の老化を防止する上で役立つで

あろう。しかし、イン・ビトロでMMP s 活性を阻害する外来の物質が見出されたとしても、特に、健全な皮膚の老化を防止するには、そもそも、イン・ビボで多くの自然および合成の物質に対して良好な障壁となっている角質層を透過し、そして標的とするMMP s に接近できかつMMP s 活性を抑制ないし阻害する物質を見出す必要がある。

#### 発明の開示

今回、本発明者らは、多種多様の薬用植物由来の抽出物またはその成分がMMP s 活性を阻害し、かつ、現実には、ヒトの皮膚老化を防止しうることを見出した。本発明はかような知見に基づくものである。

したがって、本発明は、有効成分として、ヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分と、皮膚外用組成物に使用されるその他の成分とを含んでなる皮膚老化の防止または改善のための皮膚外用組成物に関する。

また、別の態様の本発明は、皮膚老化の防止または改善のための皮膚外用組成物の調製方法におけるヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分の使用に関する。

さらに別の態様の本発明は、皮膚老化の防止または改善を必要とする被験体の皮膚に、該防止または改善に必要な十分量のヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分を経皮的に投与し、皮膚における細胞外マトリックスを構成するタイプIおよびIIIコラーゲン、タイプIVコラーゲン、ラミニンならびにプロテオグリカンからなる群より選ばれる少なくとも1種のタンパク質の分解ないしは変性を防止する工程を含んでなる皮膚老化の

防止または改善方法にも関する。

本発明によれば、イン・ビボで、優れたMMPs活性の阻害効果を有し、皮膚の老化に深く関係する皮膚細胞外マトリックス成分（例えば、エラスチン、ラミニン、プロテオグリカン、基底膜成分等）の分解を防止して、繊維を保持し、皮膚の老化を予防・防止・改善し、弾力のある、しわやたるみのない、若々しい肌の状態を維持することができる手段が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明にいう「薬用植物」には、それらに由来する調製物、乾燥物、抽出物、精油、あるいはこれらからの粗ないしは高度に精製された物質が、例えば、日本局方に医薬として記載されているか、あるいは生薬（crude drug）として、また、何等かの疾患を予防もしくは治療するために使用することが民間で伝承されてきた植物であって、本発明の目的に沿うものであれば、いかなる植物をも包含される。本発明の目的に沿う上で、好ましい植物としては、薬用植物由来の抽出物やその成分が、MMPs阻害作用を有することが知られているエチレンジアミン四酢酸（EDTA）よりも、低濃度、例えば0.001～0.005重量%で、後述するイン・ビトロのMMP活性の測定系において、有意に強くMMP活性を阻害する植物を挙げることができる。

阻害されるべき、上記のMMP活性としては、ゼラチナーゼ活性、ストロメライシン活性およびコラゲナーゼ活性からなる群より選ばれる少なくとも1種が挙げられ、具体的には、ゼラチナーゼがMMP-9（またはゼラチナーゼB）であり、ストロメライシンがMMP-3（またはストロメライシン1）であり、そしてコラゲナーゼがMMP-1である

ことが企図されている。

薬用植物としては、限定されるものでないが、以下の植物を挙げることが  
できる：イブキジャコウソウ (Thymus serpyllum L.)、タチジャ  
コウソウ (Thymus Vulagris L.) およびマジョラム (Origanum majoran  
5 a L.) からなる群より選ばれるシソ科 (Labiatae) 植物ならびにそれら  
の近縁系統；ウコン属 (Curcuma) に属するウコン (Curcuma longa L.)  
およびクスリウコン (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) などのショウガ科  
(Zingiberaceae) 植物ならびにそれらの近縁系統；トルメンチラ (Pot  
entilla tormentilla Schrk)、サンザシ (Crataegus cuneate Siebold  
10 et Zuccarini) またはワレモコウ (Sanguisorba officinalis Linne)  
のバラ科 (Rosaceae) 植物、ならびにそれらの近縁系統；シナノキ (Ti  
lia cordata Mill. var. japonica Miq.)、フユボダイジュ (Tilia co  
rdata Mill.) またはナツボダイジュ (Tilia platyphyllus Scopoli)  
のシナノキ科 (Tiliaceae) 植物；ならびにそれらの近縁系統；レンゲ  
15 ソウ (Astragalus sinicus Linne) またはクララ (Sophora flavescens  
Aiton) のマメ科 (Leguminosae) 植物、ならびにそれらの近縁系統；  
コウチャ (もしくはアッサムチャ) (Thea sinensis Linn var. assami  
ca Pierre) またはチャ (Thea sinensis Linn) のツバキ科 (Theaceae)  
植物、ならびにそれらの近縁系統；オトギリソウ (Hypericum perforat  
20 um LinnもしくはHypericum erectum Thumb.) のオトギリソウ科 (Gutti  
ferae) 植物、ならびにそれらの近縁系統；カノコソウ (Valeriana fau  
rii Briquet) のオミナエシ科 (Valerianaceae) 植物、ならびにその  
近縁系統；カキノキ (Diospyros kaki Thunberg) のカキノキ科 (Ebena  
ceae) 植物、ならびにその近縁系統；ボタン (Paeonia suffruticosa A



ndrews) のキンボウゲ科 (Ranunculaceae) 植物、ならびにその近縁系統 ; ユーカリノキ (Eucalyptus globulus Labillardiere) のフトモモ科 (Myrtaceae) 植物、ならびにその近縁系統 ; シラカバノキ (Betula alba Linne) のカバノキ科 (Betulaceae) 植物、ならびにその近縁系統 ;

5 ; ガンビール (Uncaria gambir Roxburgh) のアカネ科 (Rubiaceae) 植物、ならびにその近縁系統 ; テウチグルミ (Juglans regia L. Var. sinensis DC.) のクルミ科 (Juglandaceae) 植物、ならびにその近縁系統。

上記にいう近縁系統は、原産地または栽培地等の違いによって、表現型や遺伝型に若干の差が認められる変種または変異系統を意味する。また、上記各植物の変種または異変系統が本発明の範囲内のものであるか否かは、それらが上述したようなMMP活性の阻害作用を有するか否かで判断することができる。

10

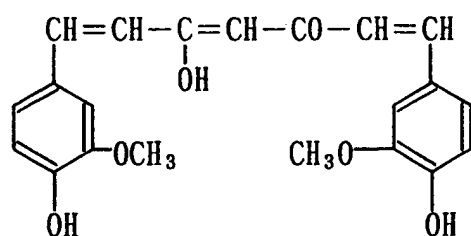
以上のような薬用植物からの抽出物またはその成分は、大部分は市販されている生薬のまま、あるいは市販されている生薬に簡単な精製、抽出、等の処理を行うことにより得ることができる。抽出物またはその成分が市販されていない場合、対応する植物の使用する植物体の部分（例えば、全草、根茎、葉、等）を入手し、それらを抽出溶媒とともに浸漬または加熱還流した後、濾過し濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であればいずれも用いることができ、

15

20 例えば、水、メタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等のアルコール類、含水アルコール類、クロロホルム、ジクロルエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等の有機溶媒等を、それぞれ単独あるいは組み合わせて用いることができる。上記溶媒で抽出して得た抽出液をそのまま、あるいは

は濃縮したエキスを吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー（例えばアンバーライト XAD-2）のカラムにて吸着させた後、メタノールまたはエタノールで溶出し、濃縮したものも使用することができる。また分配法、例えば水／酢酸エチルで抽出した抽出物等も用いられる。

本発明で使用する抽出物またはその成分を取得するのに都合のよい植物体の部分または処理法の選定は、例えば、廣川薬用植物大事典、東京廣川書店（Hirokawa Publishing Co.）、1980. 2. 25 発行を参照すればよい。抽出物の成分は、MMP 活性の阻害作用を指標に抽出物から、上記のカラム法や分配法を含むさらなる単離・精製法を介して得ることができる物質（複数の有効成分の混合物）または特定の化合物であることができる。本発明で、特に、好ましいものとして挙げることができる成分としては、例えば、ウコン（*Curcuma longa* L.）の根茎から得ることのできるクルクミン（curcumin）：



がある。クルクミン（ $C_{21}H_{20}O_6$ ）は、橙黄色結晶をなし、香辛料ターメリックの成分として知られている。クルクミンには抗酸化作用や抗ガン作用（大澤俊彦、"Fragrance J.", 1993, 11, p. 70; Khar A. et al., "FEBS Lett.", 445(1), 165(1999)) 等の薬理活性が知られており、漢方でも止血剤や健胃剤としても用いられているものである。クルクミンは、上記式で示されるものの異性体（例えば、互変性体）であること

ができ、調製される際等に形成しうるエステル、エーテル誘導体（例えば、安息香酸エステル、カプリル酸、パルミチン酸エステル）も本発明にいう成分に包含される。また、クルクミンは化学合成されたものであってもよい。

- 5       以上の抽出物またはその成分は、化粧または皮膚科の分野における皮膚外用組成物の有効成分として、総組成物重量当り、一般に、乾燥重量として0.00001～10重量%、好ましくは0.0001～5重量%処方される。0.00001重量%未満では本願発明効果が十分に発揮され難く、一方、10重量%を超えて配合してもさほど大きな効果の向上は認められず、また製剤化が難しくなるので好ましくない。こうして
- 10       処方される組成物は、希釈剤もしくはキャリアーとしての、純水、もしくはイオン交換水または緩衝化された水、メタノール、エタノールもしくはイソプロピルアルコール等の低級アルカノールまたはその含水溶液、グリセロール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等
- 15       のグリコールまたはその含水溶液に、必要により界面活性剤等を使用して、混合または均質化して調製することができる。本発明の組成物には、さらに、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の外用剤に用いられる他の成分、例えば美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、高級アルコール類、粉末
- 20       成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。さらに、本発明の組成物には、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、

グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、他の各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸等のビタミンA誘導体類などを適宜配合してもよい。

本発明の組成物は、その剤型が特に限定されるものでなく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型であることができる。また、その使用形態も任意であり得、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーションの他、メーキャップ化粧料、毛髪用化粧料、芳香化粧料、浴用剤等であることができるが、これら例示に限定されるものでないことはもちろんである。

本発明に従えば、薬用植物由来の抽出物またはその成分が、上記の組成物として被験者の皮膚局所または身体の皮膚全体へ経皮的に投与される。投与量は、被験者の年齢、性別および皮膚の状態によって、最適量が変動するので限定できるものでないが、通常、1日1回ないし数回上記のように調製された組成物を皮膚に投与すればよい。

以下、具体例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明の理解を容易にする目的で提供されるものである。なお、以下の説明において、パーセンテージ(%)は、特記しない限り、重量/重量基準である。

使用する抽出物の調製例または試料：

イブキジャコウソウまたはタチジャコウソウの抽出物

- イブキジャコウソウの全草 50 g を、室温で 1 週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物 1.5 g を得た。また、イブキジャコウソウの全草に代え、タチジャコウソウの全草を用いて、上記操作を行い、タチジャコウソウのエタノール抽出物を得た。

クルクミン

市販の試薬（ナカライテスク）

ウコン抽出液

市販のウコン抽出液（丸善製薬、50 % エタノール抽出物）

10 その他の植物の抽出物

それぞれ植物体を供給元（例えば、ニチメン(株)）から、入手し、上記イブキジャコウソウの抽出物と同様に調製した。

MMP s 活性阻害効果の測定

- 本発明の組成物で利用できる薬用植物由来の抽出物またはその成分の  
15 効果は、次の試験により評価、確認することができる。

- 測定にはヤガイ製の、それぞれヒト由来の IV 型コラゲナーゼ、I 型コラゲナーゼ、ストロメライシン-1 測定キットを用いた。具体的には、コラゲナーゼ群に属する酵素として MMP-1 を、ゼラチナーゼ群に属する酵素として MMP-9 を、ストロメライシン群に属する酵素として  
20 MMP-3 をそれぞれ使用説明書に記載の方法に従って用いた（いずれもヤガイ製）。

例えば、上記の抽出物および試薬については、次のように試験を行った。

各試料溶液 50  $\mu$ l と一定量の酵素（0.4 単位 / ml）を含んだ酵

素溶液  $100\mu\text{l}$ 、そして基質溶液 ( $1\text{mg}/\text{ml}$ )  $50\mu\text{l}$  を合わせ、一定時間 (2~4時間)、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベートした後、エタノール溶液を添加して未反応の各MMPを沈殿させ、上清に残った分解した各MMPの蛍光強度を測定し、各MMPの分解率を求めた。他方、比較例として、MMPs活性の阻害作用を有することがよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) についても、上記と同様の試験を行った。結果を下記表1に示す。

表 1

	試料	濃度 (%)	阻害率 (%)		
			MMP-1	MMP-9	MMP-3
10	EDTA	0.005	0	0	0
	EDTA	0.05	89	90	82
	イブキジャコウソウ	0.005	45*	26	12
	イブキジャコウソウ	0.05	100**	100	85
15	タチジャコウソウ	0.005	10*	—	—
	タチジャコウソウ	0.05	100**	—	—
	クルクミン	0.0005	20	41	15
	クルクミン	0.005	100	100	95
	ウコン抽出物	0.001	20	40	12
20	ウコン抽出物	0.02	90	96	85
	カノコソウエキス	0.005	—	32	15
	カノコソウエキス	0.005	—	61	40
	レンゲソウエキス	0.005	—	24	41
	サンザシエキス	0.005	—	27	10

	ボタンエキス	0.005	—	35	20
	コウチャエキス	0.005	—	90	85
	ユーカリエキス	0.005	—	29	15
	トルメンチラエキス	0.005	—	75	65
5	シナノキエキス	0.005	—	25	11
	シラカバエキス	0.005	—	20	28
	マジョラムエキス	0.005	—	68	41
	アセンヤクエキス	0.005	—	12	10
	クルミ殻エキス	0.005	—	15	11
10	クララエキス	0.005	—	10	12
	ワレモコウエキス	0.005	—	31	21
	オトギリソウエキス	0.005	—	34	30
	チャエキス	0.005	—	65	50

---

\* : 0.001%

15 \*\* : 0.01%

— : 未測定

20 以上により、多種多様な薬用植物由来の抽出物またはその成分が、MMPs 活性に対してEDTAより有意に強い阻害作用を示すことがわかる。

#### 皮膚の老化防止効果の確認試験

各試料の皮膚の老化に対する防止効果を調べるために、下記実施例1～2、比較例1に示す組成の化粧料を用いて、以下の方法により、しわに対する改善効果と、肌のはり、たるみに対する効果について評価試験

を行った。

### 試験方法

無作為に抽出した年齢25～60歳の健常な女性100名を被験者とし、各化粧品を顔面の皮膚に製剤がまんべんなくいきわたるように連日  
5 1ヵ月間塗布した後、しわに対する改善効果と、肌のはり、たるみに対する改善効果について調べた。結果を表2に示す。

### 実施例1：クリーム

(配 合 成 分)	(重量%)
(1) ステアリン酸	5. 0
10 (2) ステアリルアルコール	4. 0
(3) イソプロピルミリステート	18. 0
(4) グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5) プロピレングリコール	10. 0
(6) クルクミン (市販品：ナカライテスク)	0. 001
15 (7) 苛性カリ	0. 2
(8) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9) 防腐剤	適 量
(10) 香料	適 量
(11) イオン交換水	残 余

### 20 (製法)

(11)に(5)～(7)を加え溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。一方、(1)～(4)、(8)～(10)を混合し加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち、反応を起こさせた。その後、ホモミキサ



ーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、クリームを得た。

### 実施例2：クリーム

5 実施例1において、クルクミン0.001重量%を、ウコン抽出物（丸善製薬製の市販品を使用）0.001重量%に代えた以外は、実施例1と同様にしてクリームを得た。

### 比較例1：クリーム

実施例1において、クルクミン0.001重量%を、水0.001重量%に代えた以外は、実施例1と同様にしてクリームを得た。

### 10 しわに対する改善効果

目尻のしわの状態を視感評価した。

（判定基準）

著効： しわがほとんど目立たなくなった

有効： しわがかなり目立たなくなった

15 やや有効： しわが以前より目立たなくなった

効果なし： 変化なし

（しわに対する改善効果の評価）

++： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が80%以上

20 +： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が50%以上80%未満

±： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が30%以上50%未満

－： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が

30%未満

肌のはり、たるみに対する改善効果

肌のはり、たるみについて視感評価した。

(判定基準)

- 5      著効： 肌に非常にはりがあり、たるみがない  
       有効： 肌にややはりがあり、たるみがない  
       やや有効： 肌にあまりはりがなく、たるんだ感じがする  
       効果なし： 肌にはりがなく、たるんでいる

(肌のはり、たるみに対する改善効果の評価)

- 10      ++： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が  
       80%以上

      +： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が  
       50%以上80%未満

- 15      ±： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が  
       30%以上50%未満

      －： 被験者が著効、有効およびやや有効の示す割合（有効率）が  
       30%未満

表 2：

20

	しわに対する改善効果	はり、たるみに対する改善効果
実施例 1	++	++
実施例 2	+	+
比較例 1	－	－

表 2 から明らかなように、実施例 1、2 で得られた化粧料を用いた場

合には、比較例 1 で得られた化粧料を用いた場合よりも、目尻のしわ、  
 および肌のはり、たるみの点で改善されていることが認められる。表 1  
 の結果および表 2 の結果を合わせて考慮すれば、クルクミン、ウコン抽  
 出物等は、皮膚におけるゼラチナーゼ、コラゲナーゼ、ストロメライシ  
 5      ンの作用を阻害することにより、皮膚の老化を防止できることがわかる。

以下に、さらに、本発明の処方例を示す。

### 実施例 3 : クリーム

(処方)

	ステアリン酸	5. 0	重量%
10	ステアリルアルコール	4. 0	
	イソプロピルミリステート	18. 0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0	
	プロピレングリコール	10. 0	
	イブキジャコウソウ		
15	1,3-ブチレングリコール50%水溶液抽出物	0. 01	
	苛性カリ	0. 2	
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 01	
	防腐剤	適量	
	香料	適量	
20	イオン交換水	残余	

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとイブキジャコウソウ1,3-ブチ  
 レングリコール50%水溶液抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して7  
 0℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ（油

相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

#### 実施例4：クリーム

##### 5 (処方)

	ステアリン酸	2.0	重量%
	ステアリルアルコール	7.0	
	水添ラノリン	2.0	
	スクワラン	5.0	
10	2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
	ポリオキシエチレン (25モル)		
	セチルアルコールエーテル	3.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
	プロピレングリコール	5.0	
15	イブキジャコウソウエタノール抽出物	0.05	
	亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

##### 20 (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例 5 : クリーム

(処方)

	固形パラフィン	5. 0	重量%
	ミツロウ	10. 0	
5	ワセリン	15. 0	
	流動パラフィン	41. 0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0	
	ポリオキシエチレン (20モル)		
	ソルビタンモノ라우リン酸エステル	2. 0	
10	石けん粉末	0. 1	
	硼砂	0. 2	
	イブキジャコウソウアセトン抽出物	0. 05	
	イブキジャコウソウエタノール抽出物	0. 05	
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 03	
15	エチルパラベン	0. 3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

- イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ
- 20 (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例 6 : 乳液

(処方)

	ステアリン酸	2. 5	重量%
	セチルアルコール	1. 5	
	ワセリン	5. 0	
	流動パラフィン	10. 0	
5	ポリオキシエチレン (10モル)		
	モノオレイン酸エステル	2. 0	
	ポリエチレングリコール1500	3. 0	
	トリエタノールアミン	1. 0	
	カルボキシビニルポリマー	0. 05	
10	(商品名：カーボポール941, B.F.Goodrich Chemical company)		
	イブキジャコウソウ酢酸エチルエステル抽出物	0. 01	
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 01	
	エチルパラベン	0. 3	
	香料	適量	
15	イオン交換水	残余	

## (製法)

- 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。  
 残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ (水相)。他の成分を混合  
 し加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行  
 い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら  
 30℃まで冷却する。

実施例7：乳液

## (処方)

	マイクロクリスタリンワックス	1. 0	重量%
	密ロウ	2. 0	
	ラノリン	20. 0	
	流動パラフィン	10. 0	
5	スクワラン	5. 0	
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4. 0	
	ポリオキシエチレン (20モル)		
	ソルビタンモノオレイン酸エステル	1. 0	
	プロピレングリコール	7. 0	
10	イブキジャコウソウアセトン抽出物	10. 0	
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 01	
	エチルパラベン	0. 3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

# 15 (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

# 20 実施例8：ゼリー

## (処方)

95%エチルアルコール	10. 0	重量%
ジプロピレングリコール	15. 0	
ポリオキシエチレン (50モル)		

	オレイルアルコールエーテル	2. 0
	カルボキシビニルポリマー	1. 0
	(商品名：カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)	
	苛性ソーダ	0. 1 5
5	L-アルギニン	0. 1
	イブキジャコウソウ	
	5 0 %エタノール水溶液抽出物	7. 0
	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾ	
	フェノンスルホン酸ナトリウム	0. 0 5
10	エチレンジアミンテトラアセテート・	
	3ナトリウム・2水	0. 0 5
	メチルパラベン	0. 2
	香料	適量
	イオン交換水	残余
15	(製法)	
	イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにイブキジャコウソウ50%エタノール水溶液抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アル	
20	ギニンで中和させ増粘する。	

#### 実施例9：美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10. 0 重量%
---------------	-----------



ポリオキシエチレン (20モル)

オクチルドデカノール 1. 0

パントテニールエチルエーテル 0. 1

イブキジャコウソウメタノール抽出物 1. 5

5 メチルパラベン 0. 1 5

(B相)

水酸化カリウム 0. 1

(C相)

グリセリン 5. 0

10 ジプロピレングリコール 1 0. 0

亜硫酸水素ナトリウム 0. 0 3

カルボキシビニルポリマー 0. 2

(商品名：カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水 残余

15 (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。

次いでB相を加えたのち充填を行う。

#### 実施例 10 : パック

(処方)

20 (A相)

ジプロピレングリコール 5. 0 重量%

ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油 5. 0

(B相)

イブキジャコウソウメタノール抽出物 0. 0 1

オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2

## 5 (C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0. 0 3
ポリビニルアルコール	1 3. 0
(ケン化度 9 0、重合度 2, 0 0 0)	
エタノール	7. 0

10 精製水 残余

## (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち充填を行う。

実施例 1 1 : 固形ファンデーション

## 15 (処方)

タルク	4 3. 1	重量%
カオリン	1 5. 0	
セリサイト	1 0. 0	
亜鉛華	7. 0	
20 二酸化チタン	3. 8	
黄色酸化鉄	2. 9	
黒色酸化鉄	0. 2	
スクワラン	8. 0	
イソステアリン酸	4. 0	

モノオレイン酸 P O E ソルビタン 3. 0

オクタン酸 イソセチル 2. 0

イブキジャコウソウエタノール抽出物 1. 0

防腐剤 適量

5 香料 適量

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、イブキジャコウソウエタノール抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型

10 する。

#### 実施例 1 2 : 乳化型ファンデーション (クリームタイプ)

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン 1 0. 3 重量%

15 セリサイト 5. 4

カオリン 3. 0

黄色酸化鉄 0. 8

ベンガラ 0. 3

黒色酸化鉄 0. 2

20 (油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン 1 1. 5

流動パラフィン 4. 5

ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン 4. 0

(水相)

精製水 50.0

1, 3-ブチレングルコール 4.5

イブキジャコウソウエタノール抽出物 1.5

ソルビタンセスキオレイン酸エステル 3.0

5 防腐剤 適量

香料 適量

(製法)

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー  
一処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、

10 攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

### 実施例 13 : クリーム

(配 合 成 分) (重量%)

(1) ステアリン酸 2.0

(2) ステアリルアルコール 7.0

15 (3) 水添ラノリン 2.0

(4) スクワラン 5.0

(5) 2-オクチルドデシルアルコール 6.0

(6) ポリオキシエチレン (25 モル)

セチルアルコールエーテル 3.0

20 (7) グリセリンモノステアリン酸エステル 2.0

(8) プロピレングリコール 5.0

(9) クルクミン 0.001

(10) 亜硫酸水素ナトリウム 0.03

(11) エチルパラベン 0.3

(12) 香料

適 量

(13) イオン交換水

残 余

(製法)

- (13) に (8) を加え、加熱して 70℃ に保った (水相)。一方、
- 5 (1) ~ (7)、(9) ~ (12) を混合し、加熱融解して 70℃ に保った (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら 30℃ まで冷却し、クリームを得た。

実施例 14 : クリーム

	(配 合 成 分)	(重量%)
10	(1) 固形パラフィン	5. 0
	(2) ミツロウ	10. 0
	(3) ワセリン	15. 0
	(4) 流動パラフィン	41. 0
	(5) グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
15	(6) ポリオキシエチレン (20 モル)	
	ソルビタンモノラウリル酸エステル	2. 0
	(7) 石鹼粉末	0. 1
	(8) 硼砂	0. 2
	(9) ウコン抽出物 (エタノール抽出)	0. 001
20	(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
	(11) エチルパラベン	0. 3
	(12) 香料	適 量
	(13) イオン交換水	残 余

(製法)

(13)に(7)、(8)を加え、加熱して70℃に保った(水相)。一方、(1)～(6)、(9)～(12)を混合し加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相をかき混ぜながら徐々に加え反応を行った。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、クリームを得た。

#### 実施例15：乳液

(配 合 成 分)	(重量%)
(1) ステアリン酸	2. 5
(2) セチルアルコール	1. 5
10 (3) ワセリン	5. 0
(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) ポリオキシエチレン (10 モル)	
モノオレイン酸エステル	2. 0
(6) ポリエチレングリコール1500	3. 0
15 (7) トリエタノールアミン	1. 0
(8) カルボキシビニルポリマー	0. 05
(「カーボポール941」、B. F. Goodrich社)	
(9) クルクミン	0. 001
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
20 (11) エチルパラベン	0. 3
(12) 香料	適 量
(13) イオン交換水	残 余

#### (製法)

少量の(13)に(8)を溶解した(A相)。一方、残りの(13)

に(6)、(7)を加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。(1)～(5)、(9)～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

### 実施例 16 : 乳液

(配 合 成 分)	(重量%)
(1) マイクロクリスタリンワックス	1. 0
(2) ミツロウ	2. 0
10 (3) ラノリン	20. 0
(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) スクワラン	5. 0
(6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4. 0
(7) ポリオキシエチレン (20 モル)	
15 (8) ソルビタンモノオレイン酸エステル	1. 0
(9) プロピレングリコール	7. 0
(10) ウコン抽出物 (アセトン抽出)	5. 0
(11) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(12) エチルパラベン	0. 3
20 (13) 香料	適 量
(14) イオン交換水	残 余

### (製法)

(13)に(8)を加え、加熱して70℃に保った(水相)。一方、(1)～(7)、(9)～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ

た（油相）。油相をかき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

### 実施例 17 : ゼリー

5	(配 合 成 分)	(重量%)
	(1) 95%エチルアルコール	10.0
	(2) ジブロピレングリコール	15.0
	(3) ポリオキシエチレン (50 モル)	
	オレイルアルコールエーテル	2.0
10	(4) カルボキシビニルポリマー	1.0
	(「カーボポール940」、B.F. Goodrich社)	
	(5) 苛性ソーダ	0.15
	(6) L-アルギニン	0.1
	(7) クルクミン	7.0
15	(8) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
	スルホン酸ナトリウム	0.05
	(9) エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水	0.05
	(10) メチルパラベン	0.2
	(11) 香料	適 量
20	(12) イオン交換水	残 余
	(製法)	

(12) に (4) を均一に溶解した（水相）。一方、(1) に (7)、(3) を溶解し、これを水相に添加した。次いでここに (2)、(8) ~ (11) を加えた後、(5)、(6) で中和させ増粘してゼリーを得



た。

### 実施例 18 : 美容液

(配 合 成 分)

(重量%)

(A相)

5	エチルアルコール (95%)	10.0
	ポリオキシエチレン (20モル) オクチルドデカノール	1.0
	パントテニールエチルエーテル	0.1
	ウコン抽出物 (メタノール抽出)	1.5
	メチルパラベン	0.15

10 (B相)

	水酸化カリウム	0.1
--	---------	-----

(C相)

	グリセリン	5.0
	ジプロピレングリコール	10.0
15	亜硫酸水素ナトリウム	0.03
	カルボキシビニルポリマー	0.2

(「カーボボール940」、B.F. Goodrich社)

精製水 残余

(製法)

20 A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。

次いでB相を加えた後、容器に充填し、美容液を得た。

### 実施例 19 : パック

(配 合 成 分)

(重量%)

(A相)

ジプロピレングリコール

5. 0

ポリオキシエチレン (60 モル) 硬化ヒマシ油

5. 0

(B相)

クルクミン

0. 01

5 オリーブ油

5. 0

酢酸トコフェロール

0. 2

エチルパラベン

0. 2

香料

0. 2

(C相)

10 亜硫酸水素ナトリウム

0. 03

ポリビニルアルコール (ケン化度90、重合度2,000)

13. 0

エタノール

7. 0

精製水

残 余

(製法)

15 A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えた後、容器に充填し、パックを得た。

#### 実施例20：固形ファンデーション

(配 合 成 分)

(重量%)

(1) タルク

43. 1

20 (2) カオリン

15. 0

(3) セリサイト

10. 0

(4) 亜鉛華

7. 0

(5) 二酸化チタン

3. 8

(6) 黄色酸化鉄

2. 9

	(7) 黒色酸化鉄	0. 2
	(8) スクワラン	8. 0
	(9) イソステアリン酸	4. 0
	(10) モノオレイン酸POEソルビタン	3. 0
5	(11) オクタン酸イソセチル	2. 0
	(12) ウコン抽出物(エタノール抽出)	1. 0
	(13) 防腐剤	適 量
	(14) 香料	適 量
	(製法)	
10	(1)～(7)の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これに(8)～(11)の油性成分、(12)、(13)、(14)を加えよく混練した後、容器に充填、成型し、固形ファンデーションを得た。	

#### 実施例21：乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

	(配 合 成 分)	(重量%)
15	(粉体部)	
	二酸化チタン	10. 3
	セリサイト	5. 4
	カオリン	3. 0
	黄色酸化鉄	0. 8
20	ベンガラ	0. 3
	黒色酸化鉄	0. 2
	(油相)	
	デカメチルシクロペンタシロキサン	11. 5
	流動パラフィン	4. 5

ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン

4. 0

(水相)

精製水

5 1. 0

1, 3-ブチレングリコール

4. 5

5 クルクミン

1. 5

ソルビタンセスキオレイン酸エステル

3. 0

防腐剤

適 量

香料

適 量

(製法)

- 10 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理した。さらに加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加し、室温まで冷却して乳化型ファンデーションを得た。

その他の実施例

- 15 上記実施例 1～21 の組成物における有効成分に代え、カノコソウ (*Valeriana fauriei* Briquet)、カキノキ (*Diospyros kaki* Thunberg (*Ebenaceae*))、レンゲソウ (*Astragalus sinicus* Linne (*Leguminosae*))、サンザシ (*Crataegus cuneata* Siebold et Zuccarini (*Rosaceae*))、ボタン (*Paeonia suffruticosa* Andrews (*Paeonia montan* Sims) (*Paeoniaceae*))、コウチャ (*Thea sinensis* Linne var. *assamica* Pierre (*Theaceae*))、ユーカリノキ (*Eucalyptus globulus* Labillardiere)、トルメンチラ (*Potentilla tormentilla* Schrk (*Rosaceae*))、シナノキ (*Tilia cordata* Mill.)、シラカバ (*Betula alba* Linne (*Betulaceae*))、マジョラム (*Origanum majorana* L.)、アセンヤク (*Uncaria g*
- 20

ambir Roxburgh (Rubiaceae) )、クルミ殻 (Juglans regia Linne var. sinensis De Candolle) 、クララ (Sophora flavescens Aiton (Leguminosae) )、ワレモコウ (Sanguisorba officinalis Linne (Rosaceae) )、オトギリソウ (Hypericum perforatum Linne)、又はチャ (Thea sinensis Linne (Theaceae) ) の一種または二種以上の抽出物を用いることと以外、実施例 1 ～ 21 の操作を繰り返すことにより、本発明に従う、さらなる化粧用組成物を提供することができる。

#### 産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明のマリトックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、優れた MMP-9、MMP-1 および MMP-3 の活性を阻害し、そして MMPs による皮膚細胞外マリトックス成分の分解を防止することにより、弾力のある、シワやたるみのない皮膚を維持することができ、皮膚の老化を防止し、若々しい肌の状態を維持することのできるものである。従って、本発明は、化粧および皮膚科学分野において利用できる。

15

20

## 請 求 の 範 囲

1. 有効成分として、ヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分と、皮膚外用組成物に使用されるその他の成分とを含んでなる皮膚老化の防止または改善のための皮膚外用組成物。

2. イン・ビトロ (in vitro) で低濃度 (0.001~0.005 重量%) において MMP 活性の阻害の程度を測定した場合に、該抽出物またはその成分がエチレンジアミン四酢酸よりも有意に強く MMP 活性を阻害するものである請求項 1 の皮膚外用組成物。

3. 阻害されるべき MMP 活性がゼラチナーゼ活性、ストロメライシン活性およびコラゲナーゼ活性からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 の皮膚外用組成物。

4. ゼラチナーゼが MMP-9 (またはゼラチナーゼ B) であり、ストロメライシンが MMP-3 (またはストロメライシン 1) であり、そしてコラゲナーゼが MMP-1 である請求項 2 の皮膚外用組成物。

5. 薬用植物の抽出物またはその成分が、イブキジャコウソウ (Thymus serpyllum L.)、タチジャコウソウ (Thymus Vulagris L.) およびマジョラム (Origanum majorana L.)、ならびにこれらの近縁系統からなる群より選ばれるシソ科 (Labiatae) 植物の 1 種以上の抽出物である請求項 1 の皮膚外用組成物。

6. 薬用植物の抽出物またはその成分が、ウコン属 (Curcuma) に属するショウガ科 (Zingiberaceae) 植物の抽出物またはクルクミンである請求項 1 の皮膚外用組成物。

7. 薬用植物の抽出物またはその成分が、トルメンチラ (Potentilla

- tormentilla Schrk)、サンザシ (Crataegus cuneate Siebold et Zuccarini) またはワレモコウ (Sanguisorba officinalis Linne) のバラ科 (Rosaceae) 植物、あるいはこれらの近縁系統の 1 種以上の抽出物；
- シナノキ (Tilia cordata Mill. var. japonica Miq.)、フユボダイジュ
- 5 (Tilia cordata Mill.) またはナツボダイジュ (Tilia platyphyllus Scopoli) のシナノキ科 (Tiliaceae) 植物あるいはこれらの近縁系統の 1 種以上の抽出物；レンゲソウ (Astragalus sinicus Linne) またはクララ (Sophora flavescens Aiton) のマメ科 (Leguminosae) 植物あるいはこれらの近縁系統の 1 種以上の抽出物；コウチャ (もしくはアッサムチャ) (Thea sinensis Linn var. assamica Pierre) またはチャ (Thea sinensis Linn) のツバキ科 (Theaceae) 植物あるいはこれらの近縁系統の 1 種以上の抽出物；オトギリソウ (Hypericum perforatum Lin
- 10 nもしくはHypericum erectum Thumb.) のオトギリソウ科 (Guttiferae) 植物あるいはこれらの近縁系統の 1 種以上の抽出物；カノコソウ (Valeriana fauriei Briquet) のオミナエシ科 (Valerianaceae) 植物あるいはその近縁系統の抽出物；カキノキ (Diospyros kaki Thunberg) のカキノキ科 (Ebenaceae) 植物あるいはその近縁系統の抽出物；ボタン (Paeonis suffruticosa Andrews) のキンポウゲ科 (Ranunculaceae) 植物あるいはその近縁系統の抽出物；ユーカリノキ (Eucalyptus globulus
- 15 Labillardiere) のフトモモ科 (Myrtaceae) 植物あるいはその近縁系統の抽出物；シラカバノキ (Betula alba) のカバノ科 (Betulaceae) 植物あるいはその近縁系統の抽出物；ガンビール (Uncaria gambir Roxburgh) のアカネ科 (Rubiaceae) 植物あるいはその近縁系統の抽出物；ならびにテウチグルミ (Juglans regia L. Var. sinensis DC.) のクルミ科
- 20

(Juglandaceae) 植物あるいはその近縁系統からなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1の皮膚外用組成物。

5 8. 皮膚老化の防止または改善のための皮膚外用組成物の調製方法におけるヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分の使用。

9. イン・ビトロ (in vitro) で低濃度 (0.001~0.005重量%) においてMMP活性の阻害の程度を測定した場合に、該抽出物またはその成分がエチレンジアミン四酢酸よりも有意に強くMMP活性を阻害するものである請求項8の使用。

10 10. 皮膚老化の防止または改善を必要とする被験体の皮膚に、該防止または改善に必要な十分量のヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 活性を阻害する薬用植物由来の抽出物またはその成分を経皮的に投与し、皮膚における細胞外マトリックスを構成するタイプIおよびIIIコラーゲン、タイプIVコラーゲン、ラミニンならびにプロテオグリカンからなる群より選ばれる少なくとも1種のタンパク質の分解ない  
15 しは変性を防止する工程を含んでなる皮膚老化の防止または改善方法。

11. イン・ビトロ (in vitro) で低濃度 (0.001~0.005重量%) においてMMP活性の阻害の程度を測定した場合に、該抽出物またはその成分がエチレンジアミン四酢酸よりも有意に強くMMP活性を  
20 阻害するものである請求項10の方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01260

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K 7/48, 7/031, 35/78, A61P 17/00, 17/16, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K 7/00 - 7/48, 35/78 - 35/84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP 11-71294 A (PIAS ARISE K.K.) 16 March, 1999 (16.03.99) (Family: none)	1, 3, 4, 8
X Y	US 5870060 (Centre National de la Recherche Scientifique) 14 July 1998 (14.07.98) & JP 8-508677 A & WO 95/21018 A	1, 3, 6, 8 2, 4, 9
X Y	JP 7-206669 A (NIKKEN FOOD K.K.) 8 August, 1995 (08.08.95) (Family: none)	1, 3, 6, 8 2, 4, 9
PX	JP 11-349436 A (NOEVIR CO. LTD.) 21 December, 1999 (21.12.99) (Family: none)	1, 3, 7, 8
X Y	JP 10-291929 A (NAGASE & CO., LTD.) 4 November, 1998 (04.11.98) (Family: none)	1, 3, 8 2, 4, 5, 9
X Y	US 5824320 A (Laboratoires de Biologie Vegetale Yves Rocher) 20 October 1998 (20.10.98) & JP 9-506906 A & WO 96/16632 A	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	US 5747538 A (L.V.M.H. Recherche) 5 May 1998 (05.05.98) & JP 10-500395 A & WO 95/25524 A	1, 3, 8 2, 4, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 May, 2000 (17.05.00)

Date of mailing of the international search report  
06. 06.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01260

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 5-97655 A (SANOFI S.A.) 20 April, 1993 (20.04.93) & EP 493223 A	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 10-194982 A (NOEVIR CO. LTD.) 28 July, 1998 (28.07.98) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 10-7580 A (Michio YOSHIDA) 13 January, 1998 (13.01.98) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 9-12441 A (MIKIMOTO PHARMACEUT. CO. LTD.) 14 January, 1997 (14.01.97) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 8-67615 A (Tsuneo NANBA) 12 March, 1996 (12.03.96) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 8-67617 A (Tsuneo NANBA) 12 March, 1996 (12.03.96) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 8-26960 A (Tsuneo NANBA) 30 January, 1996 (30.01.96) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
X Y	JP 6-345636 A (NONOGAWA SHOJI K.K.) 20 December, 1994 (20.12.94) (Family: none)	1,3,8 2,4,9
PX	JP 2000-26228 A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.) 25 January, 2000 (25.01.00) (Family: none)	1,3,8
PX	JP 11-315008 A (Shiseido Company, Limited. ) 16 November, 1999 (16.11.99) (Family: none)	1,3,8
PX	JP 11-79970 A (Shiseido Company, Limited. ) 23 March, 1999 (23.03.99) (Family: none)	1,3,8
PX	JP 11-79971 A (Shiseido Company, Limited. ) 23 March, 1999 (23.03.99) (Family: none)	1,3,8
A	WO 97/25969 A (The University of Michigan) 24 July 1997 (24.07.97) & JP 2000-503660 A & US 5837224 A	1-9
A	JP 7-309740 A (L'Oreal) 28 November, 1995 (28.11.95) & EP 661037 A	1-9
A	JP 3-170407 A (PACIFIC CHEM. IND. CO.) 24 July, 1991 (24.07.91) & FR 2655054 A	1-9
A	EP 431755 A (Unilever Plc) 12 June 1991 (12.06.91) & JP 3-170416 A	1-9
A	JP 8-231368 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC.) 10 September, 1996 (10.09.96) (Family: none)	1-9
A	JP 6-128133 A (Kobe Steel, Ltd.) 10 May, 1994 (10.05.94) (Family: none)	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01260

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10~11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claims 10~11 encompasses a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K 7/48, 7/031, 35/78, A61P 17/00, 17/16, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K 7/00 - 7/48, 35/78 - 35/84

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	JP 11-71294 A (ビ・アス株式会社) 16 3月 1999 (16. 03. 99) ファミリーなし	1, 3, 4, 8
X Y	US 5870060 (Centre National de la Recherche Scientifique) 14 July 1998 (14. 07. 98) & JP 8-508677 A & WO 95/21018 A	1, 3, 6, 8 2, 4, 9
X Y	JP 7-206669 A (日研フード株式会社) 8 8月 1995 (08. 08. 95) ファミリーなし	1, 3, 6, 8 2, 4, 9
P X	JP 11-349436 A (株式会社ノエビア) 21 12月 1999 (21. 12. 99) ファミリーなし	1, 3, 7, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 05. 00

国際調査報告の発送日

06.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4 C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 10-291929 A (長瀬産業株式会社) 4 11月 1998 (04.11.98) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 5, 9
X Y	US 5824320 A (Laboratories de Biologie Vegetale Yves Rocher) 20 October 1998 (20.10.98) & JP 9-506906 A & WO 96/16632 A	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	US 5747538 A (L. V. M. H. Recherche) 5 May 1998 (05.05.98) & JP 10-500395 A & WO 95/25524 A	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 5-97655 A (サノフイ) 20 4月 1993 (20.04.93) & EP 493223 A	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 10-194982 A (株式会社ノエビア) 28 7月 1998 (28.07.98) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 10-7580 A (吉田道雄) 13 1月 1998 (13.01.98) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 9-12441 A (御木本製薬株式会社) 14 1月 1997 (14.01.97) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 8-67615 A (難波恒雄) 12 3月 1996 (12.03.96) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 8-67617 A (難波恒雄) 12 3月 1996 (12.03.96) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 8-26960 A (難波恒雄) 30 1月 1996 (30.01.96) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
X Y	JP 6-345636 A (有限会社野々川商事) 20 12月 1994 (20.12.94) ファミリーなし	1, 3, 8 2, 4, 9
P X	JP 2000-26228 A (日本製粉株式会社) 25 1月 2000 (25.01.00) ファミリーなし	1, 3, 8
P X	JP 11-315008 A (株式会社資生堂) 16 11月 1999 (16.11.99) ファミリーなし	1, 3, 8
P X	JP 11-79970 A (株式会社資生堂) 23 3月 1999 (23.03.99) ファミリーなし	1, 3, 8
P X	JP 11-79971 A (株式会社資生堂) 23 3月 1999 (23.03.99) ファミリーなし	1, 3, 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/25969 A (The University of Michigan) 24 July 1997 (24.07.97) & JP 2000-503660 A & US 5837224 A	1-9
A	JP 7-309740 A (ロレアル) 28 11月 1995 (28.11.95) & EP 661037 A	1-9
A	JP 3-170407 A (太平洋化学株式会社) 24 7月 1991 (24.07.91) & FR 2655054 A	1-9
A	EP 431755 A (Unilever Plc) 12 June 1991 (12.06.91) & JP 3-170416 A	1-9
A	JP 8-231368 A (ホーラ化成工業株式会社) 10 9月 1996 (10.09.96) ファミリーなし	1-9
A	JP 6-128133 A (株式会社神戸製鋼所) 10 5月 1994 (10.05.94) ファミリーなし	1-9

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10~11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲10~11は、治療による人体の処置方法を包含するものであるので、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。